



**ESTeSC**

Escola Superior de  
Tecnologia da Saúde de Coimbra



**Politécnico de Coimbra**

**CONHECIMENTO, COMPORTAMENTOS E ATITUDES DOS  
PROFISSIONAIS DE FARMÁCIA EM RELAÇÃO AOS  
MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES**

**Paula Ester Silveira Pires Antunes**

Coimbra, 27 de Setembro 2019



**ESTeSC**

Escola Superior de  
Tecnologia da Saúde de Coimbra

Paula Ester Silveira Pires Antunes

Conhecimento, Comportamentos e Atitudes dos  
Profissionais de Farmácia em relação aos  
Medicamentos Biossimilares

Mestrado em Farmácia | Especialidade em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 27 de Setembro 2019



**ESTeSC**

Escola Superior de  
Tecnologia da Saúde de Coimbra

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia especialidade em Farmacoterapia Aplicada, realizada sob a orientação científica de Doutora Ana Paula Fonseca.

Constituição do Júri:

Presidente      Professora Doutora Maria António Castro

Vogal            Professor Doutor Ângelo Jesus

Vogal            Professora Doutora Ana Paula Gomes Fonseca

Coimbra, 27 de Setembro de 2019

## Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar há minha orientadora Doutora Ana Paula Fonseca, por acreditar que mesmo com a minha “provecta” idade e tempo de serviço já longo acreditou, incentivou e impulsionou ainda na minha determinação e pujança.

Agradeço em seguida à minha coorientadora Doutora Clara Rocha pela dedicação e paciência para alguém que já não se dedicava ao estudo tão detalhado de análise estatística.

Por último, mas sempre importantíssimo, à minha família, filhas e marido pelo apoio, sensibilidade, tolerância e algum (penso eu) orgulho pela resiliência e determinação da mãe e esposa que continua a pensar que o saber não ocupa lugar e tem que se aprender até morrer.

## Resumo

Através dos avanços da biotecnologia e com a caducidade da patente de alguns dos principais medicamentos biológicos de alto custo, a produção de medicamentos biossimilares passou a ser possível e cada vez mais lucrativa para as empresas que os produzem. Um biossimilar é um medicamento biológico altamente semelhante a outro medicamento biológico já aprovado denominado “medicamento de referência” em termos de estrutura, atividade biológica, eficácia, perfil de segurança e imunogenicidade. Estes medicamentos biológicos oferecem novas opções de tratamento para várias patologias, como diabetes, doenças autoimunes e vários tipos de cancro. Os medicamentos biossimilares são ainda relativamente recentes no arsenal terapêutico quando comparados com os medicamentos de síntese química. Dadas as suas características e especificidades, este tipo de medicamentos exigem dos profissionais de saúde novos conhecimentos e competências práticas, de modo a poderem prescrever, informar e aconselhar para o melhor uso dos mesmos. O principal objetivo deste estudo é obter uma visão abrangente do conhecimento, comportamentos e práticas dos profissionais de farmácia comunitária ou hospitalar sobre os medicamentos biossimilares em Portugal. Para o efeito realizou-se uma revisão bibliográfica, bem como, um estudo observacional e transversal, numa amostra de Profissionais de Farmácia das áreas hospitalar e comunitária. A recolha de dados foi efetuada através de um questionário *online*. A amostra foi constituída por 105 indivíduos, maioritariamente mulheres (80%), com o grau de licenciatura (58,1%) e mestrado (41%), 63,8% são Técnicos Superiores de Farmácia e 33% são Farmacêuticos. Constatou-se que 70,5 % dos profissionais sabe o que é um medicamento biossimilar embora os resultados do conhecimento específico não seja tão assertivo. Em conclusão, o conhecimento dos indivíduos da amostra acerca dos medicamentos biossimilares é genericamente positivo, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre as classes profissionais Técnicos Superiores de Farmácia e Farmacêuticos.

### *Palavras-chave:*

*Medicamentos biológicos; medicamentos biossimilares; farmacovigilância; profissionais de farmácia; conhecimentos e atitudes.*

## Abstract

Through the advances in biotechnology and the patent expiration of some of the major high-cost biological medicines, the production of biosimilars has become possible and increasingly profitable for the companies that produce them. A biosimilar is a biological medicine highly similar to another biological medicine already approved called "reference medicine" in terms of structure, biological activity, efficacy, safety profile and immunogenicity. These biological medicines offer new treatment options for various conditions such as diabetes, autoimmune diseases and various types of cancer. Biosimilar drugs are still relatively recent in the therapeutic arsenal when compared to chemically synthesized drugs. Given their characteristics and specificities, this type of medicine requires the health professional's new knowledge and practical skills, so that they can prescribe, inform and advise for the best use of them. The main objective of this study was to a bibliographic revision, and also, to obtain a comprehensive view of the knowledge, behaviors and practices of pharmacy community or hospital professionals on biosimilars medicines in Portugal. For this purpose, we performed an observational and cross-sectional study on a sample of Pharmacy Professionals from the hospital and community areas. Data collection was done through an online questionnaire. Our sample consisted of 105 individuals, mostly women (80%), with a bachelor's degree (58.1%) and a master's degree (41%), 63.8% were Senior Pharmacy Technicians and 33% were Pharmacists. We found that 70.5% of professionals know what a biosimilar drug is, although the results of specific knowledge are not so assertive. In conclusion, the knowledge of the individuals in our sample about biosimilar medications is generally positive, and there are no statistically significant differences between the professional classes of Pharmacy and Pharmacy Supervisors.

### *Keywords:*

*Biological drugs; biosimilar drugs; pharmacovigilance; pharmacy professionals; knowledge and practices.*

## Índice Geral

Agradecimentos .....	I
Resumo.....	II
Abstract .....	III
Índice Geral .....	IV
Índice de figuras .....	V
Índice de tabelas e quadros .....	VI
Lista de siglas e acrónimos .....	VII
Introdução.....	1
Material e métodos.....	13
Resultados e discussão.....	15
Caracterização Sociodemográfica da Amostra .....	15
Perfil Socioprofissional .....	15
Perfil Conhecimento Profissional .....	16
Grau de Conhecimento .....	16
Determinação do Grau de conhecimento.....	20
Conclusão .....	24
Referências bibliográficas .....	26
Publicações.....	28
Anexos .....	29
Garantia de Confidencialidade e Consentimento Informado .....	30
Questionário On-Line .....	33

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Exemplos de tipos de proteínas em medicamentos biológicos aprovados na EU.....	4
<b>Figura 2-</b> Comparação dos requisitos de dados para aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência .....	5
<b>Figura 3-</b> Quota de mercado de medicamentos biossimilares na EU .....	8
<b>Figura 4:</b> O mercado de medicamentos biossimilares na EU.....	9
<b>Figura 5:</b> Conhecimento básico sobre os principais aspetos médicos relacionados com os biossimilares.....	10



## Índice de tabelas e quadros

<b>Tabela 1-</b> Comparação das diretrizes da EMA e diretrizes da FDA relacionadas à segurança relacionada a biossimilares para doença inflamatória .....	3
<b>Tabela 2-</b> Medicamentos Biossimilares autorizados pela EMA e utilizados em Portugal .....	6
<b>Tabela 3-</b> Características específicas dos Biossimilares .....	7
<b>Tabela 4-</b> Caracterização da população em estudo .....	15
<b>Tabela 5-</b> Situação profissional .....	15
<b>Tabela 6 -</b> Conhecimento de medicamentos Biossimilares .....	16
<b>Tabela 7 -</b> Descrição de um medicamento biossimilar .....	16
<b>Tabela 8 -</b> Tipo de conhecimento I.....	17
<b>Tabela 9 -</b> Tipo de conhecimento II.....	18
<b>Tabela 10 -</b> Grau de Conhecimento II .....	18
<b>Tabela 11 -</b> Tipo de conhecimento III.....	19
<b>Tabela 12 -</b> Grau de Conhecimento .....	20
<b>Quadro 1 -</b> Correlação do Conhecimento com o Género .....	20
<b>Quadro 2 -</b> Correlação do Conhecimento com as Habilitações .....	21
<b>Quadro 3-</b> Correlação do Conhecimento com as classes profissionais .....	22
<b>Quadro 4 –</b> Correlação Género com “Sabe como são produzidos os MB?” .....	22
<b>Quadro 5 –</b> Relação do Género com o Conhecimento .....	23
<b>Quadro 6 –</b> Profissionais com o conhecimento .....	23

## Lista de siglas e acrónimos

ADN    Ácido Desoxido Ribonucleico

BCPA act 2009    Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009

EMA    European Medicines Agency

EU    União Europeia

EUA    Estados Unidos da América

FDA    Food and Drug Administration

IgG    Imunoglobulina G

IGM    Imunoglobulina M

PD    Pharmacodynamics /Farmacodinâmica

PK    Pharmacokinetic /Farmacocinética

## Introdução

Os medicamentos Biossimilares são definidos como produtos biológicos que são altamente similares aos produtos de referência, não obstante pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos, sem diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de perfil de segurança, pureza e potência (1).

Através dos avanços da biotecnologia foi possível desenvolver produtos especializados utilizados em diversas áreas da medicina. Estes produtos conhecidos como biofarmacêuticos são produzidos em organismos vivos utilizando tecnologia de ADN recombinante, incluindo a seleção e clonagem do gene de interesse utilizando um vetor que é transferido para um sistema de expressão ou célula hospedeira viva. Mais tarde, prosseguiu-se para as culturas de células com vista à expansão celular, fermentação, filtração e centrifugação, e finalmente purificação. Este processo resulta em proteínas com várias centenas de aminoácidos, conformação tridimensional a partir de estruturas quaternárias primárias, estruturas complexas com maior peso molecular do que drogas quimicamente sintetizadas, o que resulta no aumento das dificuldades em caracterizar fisicamente estes fármacos(2).

Com a caducidade da patente de alguns dos principais medicamentos biológicos de alto custo, a produção de medicamentos Biossimilares passou a ser possível e está cada vez mais lucrativa para as empresas que os produzem. A Europa (UE) estabeleceu o precedente, seguida pelos Estados Unidos (EUA) no início de 2012, para o processo de aprovação de Biossimilares. Atualmente, a FDA e a EMA concentram-se na comparabilidade em termos de resultados clínicos, farmacocinéticos (PK) / farmacodinâmicos (PD), pré-clínicos, de atividade biológica e de caracterização físico-química, além de exigir um processo de fabricação robusto e consistente. Tanto a UE quanto os EUA prepararam documentos de orientação para Biossimilares que resultarão em bioterapêuticos tão seguros e eficazes quanto o produto inovador. O desafio atual está relacionado com a necessidade de harmonizar globalmente a regulamentação ao nível da nomenclatura internacional dos Biossimilares, esclarecer como os conceitos e práticas de farmacovigilância, extrapolação e intercambialidade entre o produto de referência e o Biossimilar, como entre os Biossimilares (3).

Recentemente, tem havido um crescente interesse no desenvolvimento de Biossimilares (ou produtos biológicos de acompanhamento) de patrocinadores e autoridades reguladoras, enquanto as patentes de vários produtos biológicos expirarão em breve nos próximos anos. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é responsável por avaliar e autorizar a introdução no mercado dos medicamentos Biossimilares na União Europeia (UE) e publicou uma diretriz sobre

produtos medicinais biológicos similares para aprovação desses produtos (EMA, 2005). Com base nos princípios fundamentais da diretriz da EMA, espera-se que os Biossimilares sejam semelhantes, e não idênticos, aos produtos biológicos inovadores que pretendem copiar.

Webber em 2007(4) definiu biologia de seguimento (proteína) como *“produtos que se destinam a ser suficientemente similares a um produto aprovado para permitir que o requerente confie em certos conhecimentos científicos existentes sobre segurança e eficácia de um produto de referência aprovado.”* A Lei de Concorrência de Preços e Inovação de 2009 (BPCI Act) (4) definiu como um *“produto Biossimilar ou de continuação como um produto biológico mas não limitado a uma “proteína (exceto qualquer polipeptídeo quimicamente sintetizado)”* Chow e Liu, em 2010 (4) ressaltaram que os produtos subsequentes não se destinam apenas a ser semelhantes ao produto de referência, mas também se destinam a ser intercambiáveis com o produto de referência.

Estes medicamentos Biossimilares incluem entidades como fatores de crescimento, citocinas, hormonas e anticorpos monoclonais, para o tratamento das principais doenças; cancro, doença inflamatória (artrite reumatoide, doença de Crohn, etc.) e doenças infecciosas.

O crescimento atual na indústria biológica é devido à demanda implacável por novas entidades biológicas e à expiração de um certo número de patentes-chave, sendo esta última o fator de surgimento de Biossimilares. De fato, Walsh (5) resalta que quatro anos e meio antes do final de 2010, havia 58 aprovações na União Europeia e / ou nos Estados Unidos, dos quais cerca de 40% (25) eram novos biológicos; e cerca de 50% as demais aprovações (28) foram Biossimilares e produtos reformulados existentes. Os anticorpos monoclonais são a classe que mais rapidamente cresce na medicina biológica, com mais de 40 por ano entrando em ensaios clínicos desde 2007 (5).

Existem várias razões para o interesse no desenvolvimento de Biossimilares pela indústria e pela sociedade. Compostos Biossimilares estão a ser desenvolvidos para atender às necessidades das partes interessadas nos serviços de saúde, reduzir os custos de assistência médica e também aumentar potencialmente o acesso dos pacientes à classe biológica de terapias que já têm ampla penetração no cenário de tratamento(6).

Desenvolver um Biossimilar com um perfil de segurança similar ao produto de referência pode ser desafiador devido à complexa estrutura molecular e ao complicado processo de fabrico envolvido. Além disso, a estrutura molecular dos produtos biológicos também é sensível a mudanças na formulação, embalagem e armazenamento. Considerações de segurança incluem imunogenicidade, reações de hipersensibilidade e um risco aumentado de outros efeitos adversos (Tabela 1) (6).

**Tabela 1-** Comparação das diretrizes da EMA e diretrizes da FDA relacionadas à segurança relacionada a biossimilares para doença inflamatória (6).

EMA	FDA
Riscos de interesse particular	
Reações relacionadas à infusão, imunogenicidade	Imunogenicidade
Teste de imunogenicidade	Recomenda-se uma abordagem de testes multicamada iniciada com um ensaio de triagem
Use o mesmo formato de ensaio e cronograma de amostragem para produtos biossimilares e de referência	Use o mesmo formato de ensaio e cronograma de amostragem para produtos biossimilares e de referência
Doses baixas, se medicamento possíveis, fornecem uma comparação mais sensível da resposta imune	O ensaio não deve ser afetado pela presença do fator reumatoide, IgM ou anti-IgG. Executar de forma paralela; um desenho unilateral é adequado geralmente. Selecione a dose na parte mais íngreme da curva dose-resposta
Dados de acompanhamento de 1 ano geralmente necessários antes da aprovação	Dados de acompanhamento de 1 ano geralmente necessários antes da aprovação
Extrapolação	
Justificar ou demonstrar para cada indicação reivindicada	Justifique para cada indicação reivindicada. Use população e tratamento regimes que são os mais sensíveis para detetar uma diferença
Farmacovigilância	
Obrigatório pós-marketing	O pós-marketing pode ser necessário
Com base nos riscos identificados / potenciais do produto de referência e nos potenciais riscos identificados com biossimilares	Com base nos riscos identificados do produto de referência ou sua classe e biossimilares.
Participar de atividades de farmacovigilância e minimização de riscos existentes para o produto de referência. Considere a possibilidade de troca e intercâmbio	Devem existir mecanismos adequados para diferenciar eventos adversos associados ao produto de referência e aprovado biossimilar
Marcação	Incluir todas as informações necessárias para o profissional de saúde tomar decisões de prescrição

Um requisito regulatório fundamental da biossimilaridade é que não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico (isto é, biossimilar) e o produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Um “biossimilar” que não atenda a esse padrão não pode ser aprovado como biossimilar(6)  
Claramente, a segurança do paciente é uma consideração fundamental ao longo do desenvolvimento passo a passo de um biossimilar nos Estados Unidos e na UE, continua através da monitorização de segurança pós-comercialização (6).

A aprovação de um biossimilar pela UE implica testes de comparação extensivos entre o biossimilar apresentado e o medicamento de referência, a fim de demonstrar a biossimilaridade global. Estes “estudos de comparabilidade” representam a pedra angular de um desenvolvimento biossimilar e envolvem testes comparativos frente a frente, concebidos para investigar se existem diferenças clinicamente significativas entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência em termos de eficácia, segurança e potência (7).

Medicamentos biológicos oferecem opções de tratamento para doentes com condições crônicas e muitas vezes incapacitantes, como a diabetes, doenças autoimunes e vários tipos de cânceros. Os medicamentos biológicos contêm substâncias ativas de origem biológica, tais como células ou organismos vivos (humanos, animais e microrganismos, como bactérias ou leveduras) e são frequentemente produzidos por tecnologia de ponta. A maioria dos medicamentos biológicos em uso clínico atual contém substâncias ativas feitas de proteínas. Estes podem diferir em tamanho e complexidade estrutural, como exemplificado na figura 1, desde proteínas simples, como insulina ou hormonas de crescimento, até as mais complexas, como fatores de coagulação ou anticorpos monoclonais.



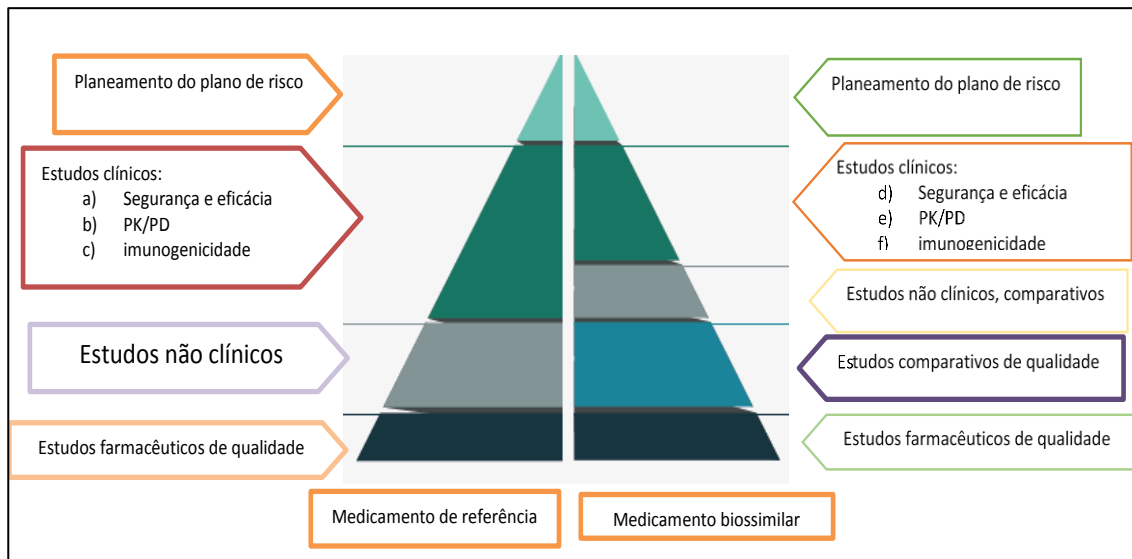
**Figura 1:** Exemplos de tipos de proteínas em medicamentos biológicos aprovados na EU (8).

A aprovação de biossimilares na União Europeia (UE) baseia-se num sólido arcabouço legal, desenvolvido em 2004. Todos os medicamentos produzidos por biotecnologia e, aqueles para indicações específicas, como cancro, doenças degenerativas e outros, são aprovados via um procedimento centralizado e, portanto, a maioria dos biossimilares é aprovada por meio da EMA. A EMA possui regulamentação específica sobre os dados necessários para a autorização de biossimilares, bem como diretrizes técnicas gerais e específicas de acordo com o tipo de produto a ser desenvolvido. Essas diretrizes estão disponíveis no site da EMA e, a cada

atualização, é publicado um rascunho para o qual são convidados comentários. Este procedimento baseia-se, portanto, na transparência e na comunicação entre os órgãos reguladores, a indústria farmacêutica e as organizações e associações científicas, que podem solicitar mudanças, caso julguem necessário (9).

O biossimilar não é considerado um genérico de um medicamento biológico. A principal razão reside no facto de a variabilidade natural e o fabrico mais complexo de medicamentos biológicos não permitirem uma reprodução exata da micro-heterogeneidade molecular (10).

A UE aprovou o primeiro biossimilar em 2006 e foi pioneira na regulamentação de medicamentos biossimilares ao estabelecer uma estrutura sólida para sua aprovação e ao moldar o desenvolvimento de biossimilar globalmente. As provas adquiridas ao longo de dez anos de experiência clínica mostram que os biossimilares aprovados através da EMA podem ser utilizados de forma segura e eficaz em todas as suas indicações aprovadas como outros medicamentos biológicos. A EMA publica um EPAR (relatórios de avaliação pública europeia) para todos os medicamentos com autorização de comercialização centralizada pela Comissão Europeia, após uma avaliação pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA (figura 2). Os EPAR são relatórios completos de avaliação científica de medicamentos autorizados a nível da União Europeia (11).



**Figura 2-** Comparação dos requisitos de dados para aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência (8)

Atualmente a EMA exhibe na sua *web page* a autorização do mercado para 19 biossimilares, incluindo folitropina alfa e insulina glargina (12).

Na tabela 2 apresentamos alguns dos medicamentos biossimilares autorizados pela EMA e utilizados em Portugal (13).

**Tabela 2- Medicamentos Biossimilares autorizados pela EMA e utilizados em Portugal (13)**

Nome	Substância ativa	Área terapêutica /Monitorização Adicional	Aprovação Condicional	Informações de segurança do doente Status
<b>Abasaglar (anteriormente Abasria)</b>	<b>insulina glargina</b>	Diabetes Mellitus	09/09/2014	Autorizado
<b>Abseamed; Binocrit; Epoetina Alfa Hexal</b>	<b>epoetina alfa</b>	Anemia,cancro, rim, fracasso, crónico	28/08/2007	Autorizado
<b>Accofil; Filgrastim Hexal; Grastofil; Nivestim</b>	<b>filgrastim</b>	Neutropenia, Transplante de Células-Tronco Hematopoética s do Cancro	18/09/2014 06/02/2009 18/10/2013 08/06/2010	Autorizado
<b>Amgevita; Cyltezo; Imraldi</b>	<b>adalimumab</b>	Artrite, Artrite Reumatoide Juvenil, Artrite Psoriásica,Colite Reumatoide, Doença Crohn Ulcerativa, Psoríase, Espondilite Anquilosante	22/03/2017 11/10/2017 24/08/2017	Autorizado
<b>Bemfola; Ovaleap</b>	<b>folitropina alfa</b>	Anovulação	27/03/2014 27/09/2013	Autorizado
<b>Benepali; Erelzi;</b>	<b>etanercept</b>	Artrite, artrite psoriática Psoríase reumatoide; Artrite reumatóide juvenil	14/01/2016 23/06/2017 08/06/2010	Autorizado
<b>Blitzima; Truxima; Rituzena (anteriormente Tuxella)</b>	<b>rituximabe</b>	Leucemia Linfocítica Crónica Linfoma de Células-B, Não-Hodgkin; Poliangiite Microscópica Granulomatose de Wegener	13/07/2017	Autorizado
<b>Flixabi;</b>	<b>infliximab</b>	Artrite, Artrite Psoriásica,Colite Reumatoide, Doença Crohn Ulcerativa Psoríase Espondilite Anquilosante	26/05/2016	Autorizado
<b>Herzuma; Kanjinti</b>	<b>trastuzumab</b>	Neoplasias mamárias e Neoplasias de estômago	09/02/2018 16/05/2918	Autorizado
<b>Inhixa</b>	<b>enoxaparina sódica</b>	Tromboembolis mo venoso	15/09/2016	Autorizado
<b>Insulina lispro Sanofi</b>	<b>insulina lispro</b>	Diabetes Mellitus	19/07/2017	Autorizado
<b>Omnitrope</b>	<b>somatropina</b>	Nanismo, Síndrome da Pituitária Prader-Willi Síndrome deTurner	12/04/2006	Autorizado
<b>Terrosa</b>	<b>teriparatide</b>	Osteoporose	04/01/2017	Autorizado
<b>Silapo</b>	<b>epoetina zeta</b>	Transfusão de Sangue de Anemia; Insuficiência Renal Crónica; Cancro Autógeno,	18/12/2007	Autorizado

O desenvolvimento gradual de um biossimilar envolve as cinco principais etapas apresentadas: caracterização físico-química, caracterização biológica, estudos não clínicos em animais, estudos clínicos em seres humanos e farmacovigilância pós-comercialização.

O desenvolvimento clínico inicial em humanos envolve a investigação farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), bem como investigações de segurança com foco na imunogenicidade. O desenvolvimento clínico de fase III envolve um ou mais estudos para avaliar a eficácia e segurança em humanos em relação ao produto biológico de referência (14).



Os medicamentos biossimilares são sistematicamente desenvolvidos para serem altamente similares ao medicamento de referência relativamente à qualidade, segurança e eficácia. (Tabela 3) O desenvolvimento do medicamento biossimilar inicia-se com a definição das características moleculares e dos atributos de qualidade em relação ao perfil do medicamento biossimilar alvo e a sua comparabilidade com o medicamento de referência. Esse processo é seguido por um exercício de comparabilidade realizado em várias etapas:

1ª etapa - comparabilidade da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica);

2ª etapa - comparabilidade não-clínica (estudos não-clínicos comparativos);

3ª etapa - comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos).

**Tabela 3- Características específicas dos Biossimilares(8)**

<b>Altamente similar ao medicamento de referência</b>	O biossimilar possui propriedades físicas, químicas e biológicas altamente similares ao medicamento de referência. Poderão existir pequenas diferenças em relação ao medicamento de referência, que, no entanto e no que concerne à segurança e à eficácia, não são significativas do ponto de vista clínico.
<b>Diferenças que não são significativas do ponto de vista clínico em relação ao medicamento de referência</b>	Não se preveem diferenças a nível do desempenho clínico. Os estudos clínicos que fundamentam a aprovação de um biossimilar confirmam que a existência de quaisquer diferenças não produzirá efeitos na sua segurança nem na sua eficácia.
<b>Variabilidade do biossimilar mantida dentro de limites rigorosos</b>	A pequena variabilidade só é permitida nos casos em que as provas científicas demonstrem que a mesma não afeta a segurança nem a eficácia do biossimilar. O intervalo de variabilidade admissível para um biossimilar é igual ao permitido entre lotes do medicamento de referência, o que poderá ser alcançado através de um processo de fabrico sólido, a fim de garantir que todos os lotes do medicamento possuem qualidade comprovada.
<b>Mesmas normas rigorosas de qualidade, segurança e eficácia</b>	Os biossimilares são aprovados em conformidade com as mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia aplicáveis a quaisquer outros medicamentos.

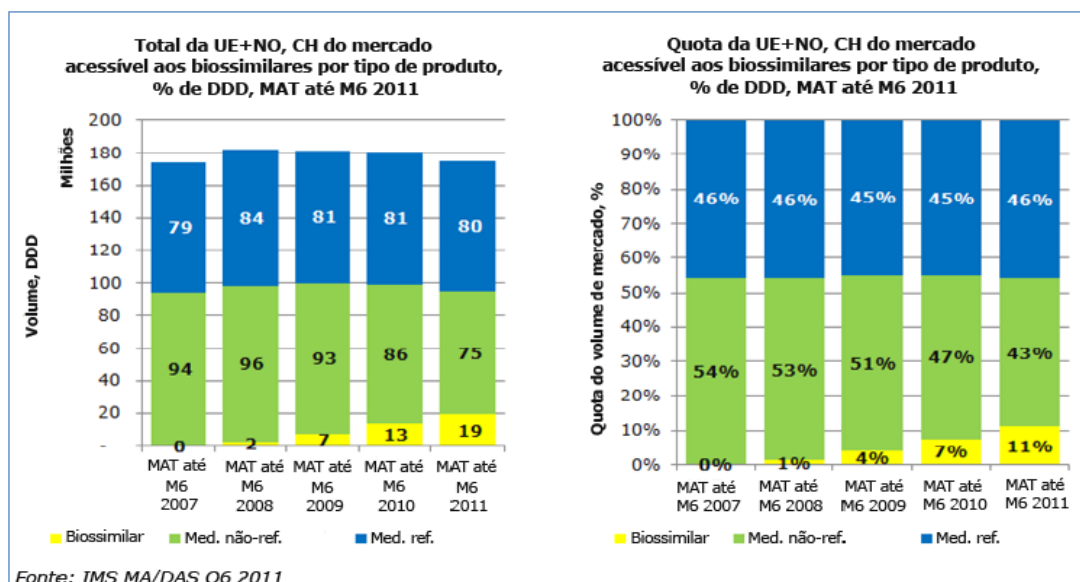
A comparabilidade da qualidade é estabelecida relativamente à estrutura molecular, assim como relativamente à funcionalidade e deve ser demonstrada mediante uma caracterização analítica detalhada, com estudos relevantes de ligação ao recetor e bioensaios, estes últimos realizados com o medicamento biossimilar e o medicamento de referência através de um método comparativo rigoroso (15).

Os medicamentos biossimilares têm evoluído ao longo do tempo de moléculas menos complexas, algumas produzidas em microrganismos, para proteínas derivadas de células de mamíferos recombinantes com graus variados de complexidade, de que é exemplo o biossimilar de eritropoietina fortemente glicosilado. Agora chegou o tempo dos mAbs (Anticorpos

Monoclonais), estando o mercado impulsionado por uma série de alternativas já em ensaios clínicos. Os Biossimilares estão aqui para ficar e os mAbs biossimilares estão à beira de obter aprovação das entidades reguladoras, comprovando a sua qualidade e segurança, bem como a confiança das autoridades de saúde, dos médicos e dos pacientes (12).

É importante entender que os Biossimilares não são formas genéricas de um produto de referência. Devido à variabilidade natural e à fabricação mais complexa de produtos biológicos, a abordagem genérica que envolve a demonstração de bioequivalência com um medicamento de referência, aplicável à maioria dos medicamentos derivados quimicamente, não é suficiente para demonstrar a semelhança dos produtos derivados biológicos. Além dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos comparativos, os dados de segurança e eficácia são normalmente necessários para estabelecer a biossimilaridade com o produto de referência. Da mesma forma, a FDA define os biossimilares como *“produtos biológicos que são altamente semelhantes e não têm diferenças clinicamente significativas de um produto de referência existente aprovado pela FDA em termos de segurança, pureza e potência (segurança e eficácia)”* (7).

Os medicamentos biossimilares têm tido um crescimento constante com 11% das vendas totais de medicamentos biológicos da EU (Figura 3 e 4).



**Figura 3-** Quota de mercado de medicamentos biossimilares na EU (7)

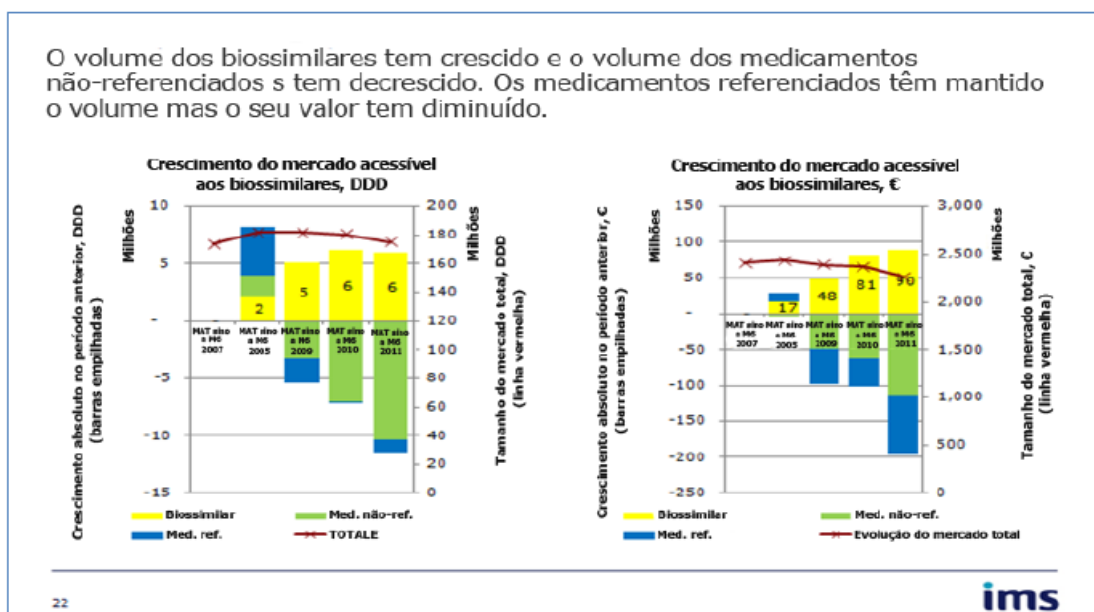


Figura 4: O mercado de medicamentos biossimilares na EU (15)

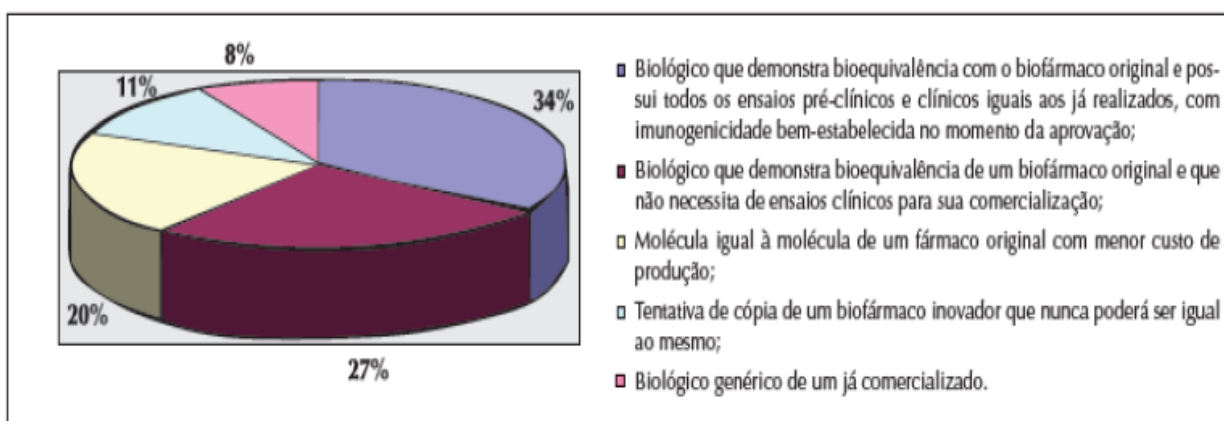
Os dados apresentados nas Figuras 3 e 4 que fazem parte de um estudo encomendado pelo grupo de projeto da Comissão Europeia” (15), permitem observar que os medicamentos biossimilares têm vindo a reforçar a concorrência existente no mercado e têm ajudado a estabilizar os custos de cuidados de saúde (15).

Os medicamentos biossimilares são ainda relativamente recentes no arsenal terapêutico quando comparados com os medicamentos de síntese química. Dadas as suas características e especificidades, este tipo de medicamentos exigem dos profissionais de saúde novos conhecimentos e competências práticas, de modo a poderem prescrever, informar e aconselhar para o melhor uso dos mesmos.

Uma recente pesquisa revelou que dos 12 estudos sobre o conhecimento e a compreensão dos profissionais de saúde sobre os biossimilares, apenas 3 destes 12 estudos disponíveis foram realizados na Europa, segundo EMA em 20017 (16). Inclusivamente nenhum destes estudos foi realizado entre os profissionais de saúde no Reino Unido, considerado um mercado grande para medicamentos genéricos e atraente para os biológicos, de referir que o estudo realizado era exclusivo para os medicamentos Biossimilares Infliximab e Insulina Glargina (16).

A maioria dos participantes da pesquisa (72%) achava que os biossimilares eram cópias similares de medicamentos biológicos, 18% consideravam medicamentos biológicos genéricos, 1% achava que eram novos medicamentos biológicos e 3% achavam que eram medicamentos falsificados. Uma minoria (3%) afirmou ter ouvido falar de biossimilares, mas não sabia o que eram, e 3% nunca tinham ouvido falar de biossimilares (16).

Procurando avaliar de forma objetiva o conhecimento básico sobre os principais aspectos médicos relacionados com os bioequivalentes, foi aplicado um questionário a cerca de 200 reumatologistas (médicos e médicos residentes) em Porto Alegre em 2010. Conclui-se que dos 200 questionários aplicados, 95% foram respondidos e 5% não foram devolvidos pelos entrevistados, totalizando 189 questionários para análise posterior. Dos entrevistados 89 eram mulheres e 111 eram homens. Responderam aos questionários 36 médicos residentes (18%), 114 (60%) afirmaram saber o que são bioequivalentes, 56 (30%) negaram conhecer o assunto e 19 (10%) deixaram a questão em branco (Figura 5) (17).



**Figura 5:** Conhecimento básico sobre os principais aspectos médicos relacionados com os bioequivalentes(17).

Mais recentemente, entre 2016 a 2017 um estudo realizado através de uma pesquisa na internet numa base de dados de França, a farmacêuticos comunitários e hospitalares, sobre o conhecimento, comportamento e prática sobre os bioequivalentes, revelou que num total de 62,2% dos entrevistados (499 dos 802 farmacêuticos que responderam ao questionário) declararam que tinham “pouco conhecimento” sobre os medicamentos bioequivalentes. Alguns farmacêuticos chegaram a responder que não conheciam os medicamentos bioequivalentes (37 farmacêuticos) (18).

Os farmacêuticos comunitários estavam menos familiarizados com os medicamentos bioequivalentes que os farmacêuticos hospitalares. De fato, 77,0% dos farmacêuticos comunitários afirmaram ter “pouco conhecimento” e 12,4% “nenhum conhecimento” relacionado a medicamentos bioequivalentes, contra 57,8% dos farmacêuticos hospitalares, respectivamente. Entre os farmacêuticos hospitalares, quase 8 dos 10 residentes de farmácia afirmaram que não tinham “conhecimento” ou “pouco conhecimento” relacionado com os medicamentos bioequivalentes (18).

Dezasseis estudos quantificaram os hábitos de prescrição de biossimilares dos clínicos. Em 61% dos gastroenterologistas sentiram pouca ou nenhuma confiança no uso de biossimilares; 26% sentiram-se confiantes o suficiente; 8% sentiam-se muito confiantes; e 5% se sentiam-se totalmente confiantes. Quando a pesquisa foi repetida um ano depois que os biossimilares se tornaram disponíveis na Europa, a confiança aumentou, já que 19,5% dos gastroenterologistas sentiram pouca ou nenhuma confiança no uso de biossimilares; 33,9% se sentiram confiantes o suficiente; 17,8% sentiram-se muito confiantes; e 28,8% sentiram-se totalmente confiantes (19). Houve falta de consciência dos biossimilares na Europa e nos Estados Unidos. Num estudo efetuado por Pasina *et al.*, em 2016, apenas 22,9% dos médicos e 38,8% dos farmacêuticos indicaram ter completo ou bom conhecimento sobre biossimilares. Da mesma forma, no estudo efetuado por Cassar *et al.*, em 2016, apenas 6% dos médicos estavam familiarizados com a biossimilaridade, 35% tinham um entendimento básico e 59% não conseguiam definir biossimilares ou nunca tinham ouvido falar deles (19).

Face a esta problemática relacionada com os medicamentos biossimilares, verificámos que não abundam estudos realizados em Portugal que nos demonstrem os conhecimentos, atitudes e práticas dos profissionais de Farmácia sobre o manuseamento destes medicamentos. Neste sentido entendemos empreender este projeto, por forma a compreender os conhecimentos, comportamentos e práticas dos Profissionais de Farmácia sobre esta temática.

Atualmente, o quadro regulamentar Europeu sobre a aprovação de biossimilares não inclui a condução de estudos que demonstrem a permutabilidade de um medicamento de referência por um biossimilar a realizar antes da autorização de introdução no mercado. Esse é um dos principais aspetos que afeta negativamente as decisões clínicas dos profissionais de saúde sobre a troca. Para obter um melhor conhecimento da segurança e eficácia dos biossimilares, os dados do mundo real devem ser recolhidos e os estudos clínicos de eficácia e segurança pós-comercialização (incluindo aqueles que avaliam *endpoints* específicos, regimes terapêuticos e população de pacientes) devem ser planeados. Também é altamente aconselhável a realização de estudos de permutação bem projetados, especialmente no caso de medicamentos biossimilares usados em ambientes de oncologia. Por fim, considerando o papel crítico dos anticorpos antidrogas sobre o perfil de eficácia/segurança de drogas biológicas, estudos baseados na monitorização terapêutica de drogas seriam úteis para alcançar a otimização do tratamento.

A implementação das estratégias acima poderia ser útil para preencher a lacuna de conhecimento observada no atual quadro regulatório europeu biossimilar (20) .

Na União Europeia, a intercambialidade significa mudar um medicamento para outro que se espera que atinja o mesmo efeito clínico num dado cenário clínico e em qualquer paciente da iniciativa, ou com o consentimento do prescritor (21) .

Dado que os biossimilares são agentes semelhantes, mas não idênticos aos biofarmacêuticos, levantam-se questões específicas relacionadas à avaliação económica dos biossimilares, centrando-se nos custos relativos, eficácia relativa e custo-efetividade dos mesmos. A avaliação económica avalia a relação custo-eficácia de um medicamento, comparando os custos e resultados de um medicamento com os de um de origem relevante. A avaliação da rentabilidade de um biossimilar é complicada pelo facto de as provas necessárias para obter a autorização de introdução no mercado de uma autoridade de registo não correspondem sempre aos requisitos de dados de uma autoridade de reembolso. Em particular, isso relaciona-se com a disponibilidade de estudos de equivalência ou de não inferioridade adequados, a necessidade de dados comparativos sobre a eficácia num cenário do mundo real em vez de eficácia em um ambiente estruturado e o uso de medidas de resultados de saúde em vez de desfechos substitutos. Como um biossimilar é provavelmente menos dispendioso do que o de origem (por exemplo, o biofarmacêutico de referência), a avaliação da relação custo-eficácia de um biossimilar depende da eficácia relativa. Se estudos clínicos apropriadamente desenhados e desenvolvidos demonstrarem eficácia equivalente entre um biossimilar e o comparador, então uma análise de minimização de custos identifica o medicamento menos dispendioso. Se houver diferenças na eficácia de um biossimilar e do medicamento de origem, outras técnicas de avaliação económica precisam ser empregues, como análise de custo-efetividade ou análise de utilidade de custo. Dado que pode haver incerteza em torno da segurança a longo prazo (ou seja, risco de imunogenicidade e eventos adversos raros) e eficácia de um biossimilar, a relação custo-eficácia de um biossimilar precisa ser calculada em vários momentos ao longo do ciclo de vida do medicamento biossimilar (22) .

## Material e métodos

Este estudo constituiu-se de uma revisão bibliográfica especializada, realizada entre setembro de 2018 e março de 2019, sendo que para a elaboração deste trabalho foram recolhidos artigos publicados nos últimos cinco anos (2012 – 2017) e de acesso livre presentes nas bases de dados online PubMed, Google Académico e B-On com o auxílio de software e material informático. Os artigos tinham restrição de idioma para português, inglês e espanhol e as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “medicamentos biológicos”, “medicamentos bioequivalentes”, “farmacovigilância”, “profissionais de farmácia” e “conhecimentos e atitudes”. Os critérios de inclusão para os artigos encontrados foram a obtenção de uma visão abrangente do conhecimento, comportamentos e práticas dos profissionais de farmácia comunitária ou hospitalar sobre os medicamentos bioequivalentes em Portugal.

Este estudo apresenta, também, um desenho observacional e transversal já que não existe manipulação e intervenção direta sobre os indivíduos em estudo, limitando-se o investigador à observação num dado momento destes e das suas características (23) .

Como pretendeu-se descrever, explorar e determinar a existência de relações entre algumas das variáveis a recolher, consideramos também que estamos perante um estudo descritivo-correlacional.

A população em estudo foi constituída pelos Profissionais de Farmácia, quer Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica da área da Farmácia, quer Farmacêuticos das áreas Hospitalar e comunitária. A amostra da população foi obtida por conveniência de acordo com os critérios de inclusão: serem detentores do título profissional, exercer a atividade profissional numa das áreas referidas anteriormente e aceitarem por consentimento informado participarem no estudo.

Quanto à recolha de dados pretendeu-se efetuá-la através de um instrumento em suporte informático dirigido à população a estudar. O instrumento de recolha de dados foi um questionário elaborado para o efeito e constituído por três partes fundamentais. A primeira parte diz respeito às características sociodemográficas da amostra. A segunda parte pretendeu avaliar o conhecimento dos profissionais sobre medicamentos bioequivalentes. A terceira parte foi dirigida para avaliação do comportamento e atitudes dos profissionais perante este tipo de medicamentos, o questionário teve como referência o livro publicado por João Gonçalves *“Medicamentos Bioequivalentes, o estado da Arte”* (24)

O procedimento de abordagem passou por dirigir o questionário online aos profissionais que exerciam a sua atividade a nível nacional em farmácias comunitárias e ou em farmácias hospitalares.

Como o método de recolha de dados foi realizado por aplicação de um questionário e disponibilizado numa plataforma online, direcionado especificamente e diretamente aos profissionais de farmácia. O conhecimento dos locais ou instituições onde os mesmos trabalham foram recolhidos de modo indireto.

A análise dos dados recolhidos foi efetuada com base em estatística descritiva (medidas de tendência central e de dispersão) e estatística inferencial no sentido de tentar estabelecer algumas relações entre as variáveis.

O tratamento dos dados teve como recurso técnico utilizado o *software informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 24. Utilizou-se também os *softwares informáticos Microsoft Word® 2013, Adobe Reader® e Mendeley® Desktop*.

Os custos financeiros com a impressão de fotocópias foram suportados pela investigadora principal.



## Resultados e discussão

### Caracterização Sociodemográfica da Amostra

A nossa amostra final foi constituída por 105 indivíduos, sendo que a grande maioria, 80% (n=84) são mulheres e 20% são homens (n=21), apresentando como habilitações literárias maioritariamente (58,1%) o grau de licenciatura, seguido do grau de mestrado (41%) e apenas 1% com o grau de doutor. A esmagadora maioria dos indivíduos da nossa amostra (95,2%) estão empregados e a trabalhar e apenas 4,8% (n=5) encontravam-se, no momento, desempregados. O estado civil de solteiro prevalece em 50,5 % dos indivíduos, onde 47,6% dos indivíduos estão casados ou em união de facto e 1,9% estão divorciados/separados (Tabela 4).

**Tabela 4-** Caracterização da população em estudo

Variáveis		N	%
Sexo	Feminino	84	80
	Masculino	21	20
Habilitações Literárias	Licenciado/as	63	58,1
	Mestre	41	41
	Doutorado	1	1
Situação Profissional	Empregados/as	100	95,2
	Desempregados/as	5	4,8
Estado Civil	Casado(a)/União de Facto	50	47,6
	Solteiro(a)	53	50,5
	Divorciado(a)/Separado(a)	2	1,9

### Perfil Socioprofissional

Relativamente ao perfil socioprofissional dos indivíduos em estudo, verificou-se que 63,8% (n=67) são Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica área de Farmácia, 33% (n=33) são Farmacêuticos, 1,9% (n=2) são docentes (Tabela 5).

**Tabela 5-** Situação profissional

PROFISSÕES	N (%)
Técnicos superiores de farmácia	67 (63,8%)
Farmacêuticos	33 (33%)
Docentes	2 (1,9%)

### **Perfil Conhecimento Profissional**

Quando ao conhecimento dos indivíduos da nossa amostra acerca dos medicamentos biossimilares, constatámos que 98,1% (n=103) conhece ou já ouviu falar em medicamentos Biossimilares e 1,9% (n=2) não tinha conhecimento ou ouvido falar em medicamentos biossimilares. Dos indivíduos inquiridos 71,4% (n=75) sabiam como são produzidos os medicamentos Biossimilares e 26,7% (n=28) não têm qualquer conhecimento (Tabela 6).

***Tabela 6 - Conhecimento de medicamentos Biossimilares***

Conhecimento	Sim		Não	
	N	%	N	%
<i>Conhece ou já ouviu falar de medicamentos Biossimilares?</i>	103	98,1	2	1,9
<i>Sabe como são produzidos os medicamentos Biossimilares?</i>	75	71,4	28	26,7

### **Grau de Conhecimento**

Na análise do conhecimento efetivo e da descrição dos medicamentos Biossimilares, verificou-se que 70,5 % (n=74) sabe que um medicamento biossimilar é uma cópia semelhante a um medicamento biológico, 17,1% (n=18) considerou um medicamento Biossimilar como um medicamento biológico genérico, 5,7% (n=6) acha que é um novo medicamento genérico, 3,8% (n=4) já ouviu falar em medicamentos biossimilares mas não sabe o que são, 1,9% (n=2) nunca ouviu sequer falar em biossimilares e 1% (n=1) diz que é uma cópia falsificada de um medicamento biológico (Tabela 7).

***Tabela 7 - Descrição de um medicamento biossimilar***

Descrição	N	%
<i>Uma cópia semelhante de um medicamento biológico</i>	74	70,5
<i>Um medicamento biológico genérico</i>	18	17,1
<i>Um novo medicamento biológico</i>	6	5,7
<i>Já ouvi falar de biossimilares, mas não sei o que são</i>	4	3,8
<i>Nunca ouvi falar de biossimilares</i>	2	1,9
<i>É uma cópia falsificada de um medicamento biológico</i>	1	1

Os resultados do conhecimento acerca da suscetibilidade ou reações adversas dos medicamentos biossimilares demonstram que 79,2% (n=80) não considera os medicamentos biossimilares serem mais suscetíveis de causar reações adversas do que os medicamentos de referência, assim como 66,7% (n=66) dos inquiridos respondeu que pode tomar um medicamento biossimilar exatamente da mesma forma que o medicamento de referência, seguido por 72,4% (n=76) considera que a troca de um medicamento de referência por um medicamento biossimilar e vice-versa é segura (Tabela 8).

**Tabela 8 - Tipo de conhecimento I**

<b>Questões</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Talvez/ não tenho conhecimento</b>
<i>Os medicamentos biossimilares são mais suscetíveis de causar reações adversas do que os medicamentos de referência?</i>	5 (4,8%)	80 (76,2%)	20 (19,0%)
<i>Posso tomar um medicamento biossimilar exatamente da mesma forma que o medicamento de referência?</i>	70 (66,7%)	11 (10,5%)	24 (22,9%)
<i>A troca de um medicamento de referência por um medicamento (e vice-versa) é segura?</i>	76 (72,4%)	5 (4,8%)	24 (22,9%)

Contudo, 19,0% (n=20) considera que talvez os medicamentos biossimilares sejam susceptíveis de causar reações adversas em relação ao medicamento de referência, tal como 22,9% (n= 24) não tem conhecimento se pode tomar da mesma forma um medicamento biossimilar da mesma forma que o de referência, os mesmos 24 indivíduos (22,9%) também não tem conhecimento que a troca de um medicamento de referência por um biossimilar e vice-versa é seguro.

Contrapondo 4,8% (n=5) considera que sim os medicamentos biossimilares serem mais suscetíveis de causar reações adversas do que os medicamentos de referência; 10,5% (n=11) também considera que não se pode tomar um medicamento biossimilar exatamente da mesma forma que o medicamento de referência, verificando-se igualmente que 4,8% (n=5) não considera ser seguro a troca de um medicamento biossimilar por um de referência ou vice-versa.

Continuando a aprofundar o conhecimento dos profissionais quanto aos medicamentos biossimilares e perante a importância destes medicamentos, apresentamos os resultados na tabela 9.

**Tabela 9 - Tipo de conhecimento II**

<b>Considera importante a prescrição de um medicamento biossimilar?</b>									
<b>Não tenho opinião</b>	<b>Frequência N°</b>				<b>Não tenho opinião</b>	<b>Porcentagem %</b>			
	<b>Nada importante</b>	<b>Um pouco importante</b>	<b>Moderada mente importante</b>	<b>Extremame nte importante</b>		<b>Nada importante</b>	<b>Um pouco importante</b>	<b>Moderada mente importante</b>	<b>Extremame nte importante</b>
22 (21%)	1	8	18	56		1	7,6	17,1	53,3

Os dados recolhidos mostram que 53,3% (n=56) dos inquiridos consideram extremamente importante a prescrição de medicamentos biossimilares, 17,1% (n=18) acha de importância moderada o uso de medicamentos biossimilares, 21% (n=22) não tem sequer opinião quanto á prescrição de medicamentos biossimilares, 7,6% (n=8) considera muito pouco importante a sua prescrição e finalmente 1% (n=1) admite que não tem qualquer importância.

Referente ao conceito de qual levaria o aumento destas prescrições de medicamentos biossimilares os resultados estão expressos na tabela 10.

**Tabela 10 - Grau de Conhecimento II**

<b>Outras</b>	<b>Dados de custo-efetividade robustos de biossimilares versus medicamentos biológicos de marca</b>	<b>Orientações de Guidelínes ou de outra entidade respeitável</b>	<b>Potencial redução de custos para Farmácia/Hospital</b>	<b>Maior aceitação por parte do doente</b>	<b>Estudos robustos de farmacovigilância em biossimilares</b>	<b>Orientação de política local, como a inclusão no formulário</b>
4 4,8%	56 53,3%	12 11,4%	11 10,5%	2 1,9%	16 15,2%	4 3,8%

Na nossa amostra 53,3% dos inquiridos têm a mesma atitude, responderam que os dados de custo-efetividade mais robustos dos medicamentos biossimilares versus os medicamentos de origem levariam a maior aumento de prescrições, 15,2% (n=16) considera que seria os estudos mais robustos de farmacovigilância em biossimilares, 11,4% (n=12) afirma que orientações de *guidelines* ou de outra entidade responsável levaria a um maior aumento de prescrições; 10,5% (n=11) determina que um potencial redução de custos para a farmácia hospitalar levariam a um aumento de prescrições destes medicamentos 3,8% (n=4) tem opinião que uma orientação política local e a inclusão destes medicamentos biossimilares num formulário levaria sim ao aumento de prescrições dos mesmos. A mesma percentagem 3,8% (n=4) admite que poderia haver outras situações que poderiam levar a um aumento de prescrições de medicamentos biossimilares, mas sem sugerir quais. Por fim 1.9% (n=2) considera que se houver mais aceitação

por parte dos pacientes (doentes) o uso/prescrição dos medicamentos biossimilares aumentaria consideravelmente.

Quando solicitados a darem exemplos de medicamentos biossimilares, as respostas são descritas na tabela 11.

**Tabela 11 - Tipo de conhecimento III**

<b>Dos vários medicamentos descritos quais os considera serem medicamentos biossimilares?</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<i>Baxilisimab</i>	3	2,9
<i>Darbopoietina</i>	3	2,9
<i>Epoietina</i>	8	7,6
<i>Eternacet</i>	8	7,6
<i>Filgastrim</i>	12	11,4
<i>Folitropina alfa</i>	2	1,9
<i>Infliximab</i>	44	41,9
<i>Insulina actrapid</i>	2	1,9
<i>Insulina glargina</i>	16	15,2
<i>Interferon beta 1 b</i>	6	5,7

Relativamente ao conhecimento de exemplos de medicamentos biossimilares que consideravam existir no mercado português, verificamos que 41,9% (n=44) indicou que o medicamento mais conhecido seria o Infliximab, seguido por 15,2% (n=16) referiu sendo a insulina Glargina; cerca de 11,4% (n= 12) apontou o medicamento Filgastrim como o que conhecia mais; 7,6% (n= 8) dos inquiridos indicaram respetivamente serem os medicamentos mais conhecidos no mercado como biossimilares os medicamentos Eternact e Epoietina. Por fim 1,9% (n=2) também indicaram o medicamento Folitropina alfa também como exemplar de biossimilar no mercado português. No entanto verificou-se que o conhecimento relativamente aos medicamentos biossimilares não foi de todo conhecedor porquanto 2,9% (n=3) dos inquiridos responderam erradamente que os medicamentos Baxilicimab e Darbopietina encontrando-se também no mercado como medicamentos biossimilares, assim como 1,9% (n=2) afirmou erradamente que a Insulina atrapid também teria um biossimilar no mercado.

Em suma, a tabela 12 apresenta o grau de conhecimento acerca dos medicamentos biossimilares utilizados nos respetivos serviços de saúde em Portugal e bastante manuseados atualmente nos serviços Farmacêuticos, verificamos que dos 105 inquiridos, 85,7% (n=90) dos inquiridos identificaram corretamente os vários medicamentos biossimilares existentes no mercado português. Contudo, verificamos que 13,3% (n= 14) dos inquiridos não conseguiram identificar nenhum dos medicamentos biossimilares apresentados, dando respostas erradas. Registámos ainda a ausência de resposta por parte de um indivíduo (1%).

**Tabela 12 - Grau de Conhecimento**

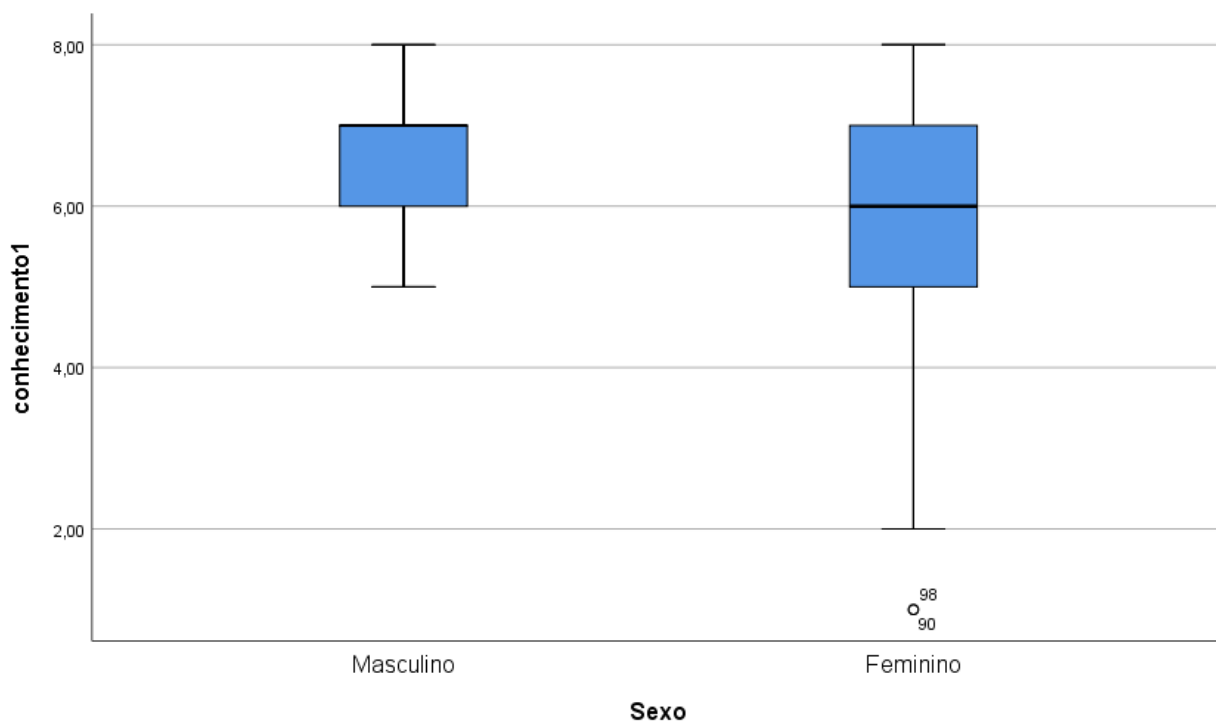
Conhecimento	N	%
Errado	14	13,3
Certo	90	85,7
Omisso	1	1
Total de inquiridos	105	105

### **Determinação do Grau de conhecimento**

Previamente determinou-se a normalidade da distribuição da amostra através do teste Kolmogorov-Smirnov tendo-se obtido um  $p < 0,01$ , o que nos permite utilizar a estatística não paramétrica.

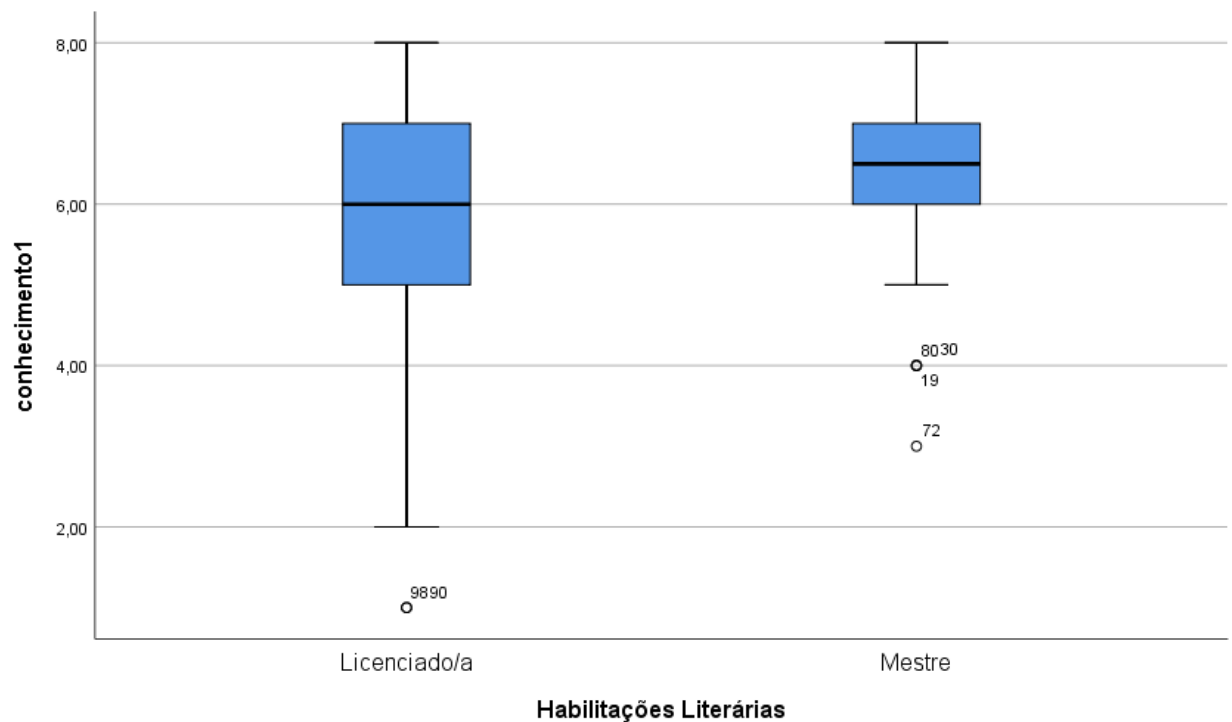
Partimos para a comparação do conhecimento entre os profissionais homens e mulheres.

Através da aplicação do Teste Mann-Whitney verificou-se que o conhecimento médio dos homens, sendo este superior ao das mulheres, esta diferença não é estatisticamente significativa ( $p = 0,057$ ) (Quadro 1).



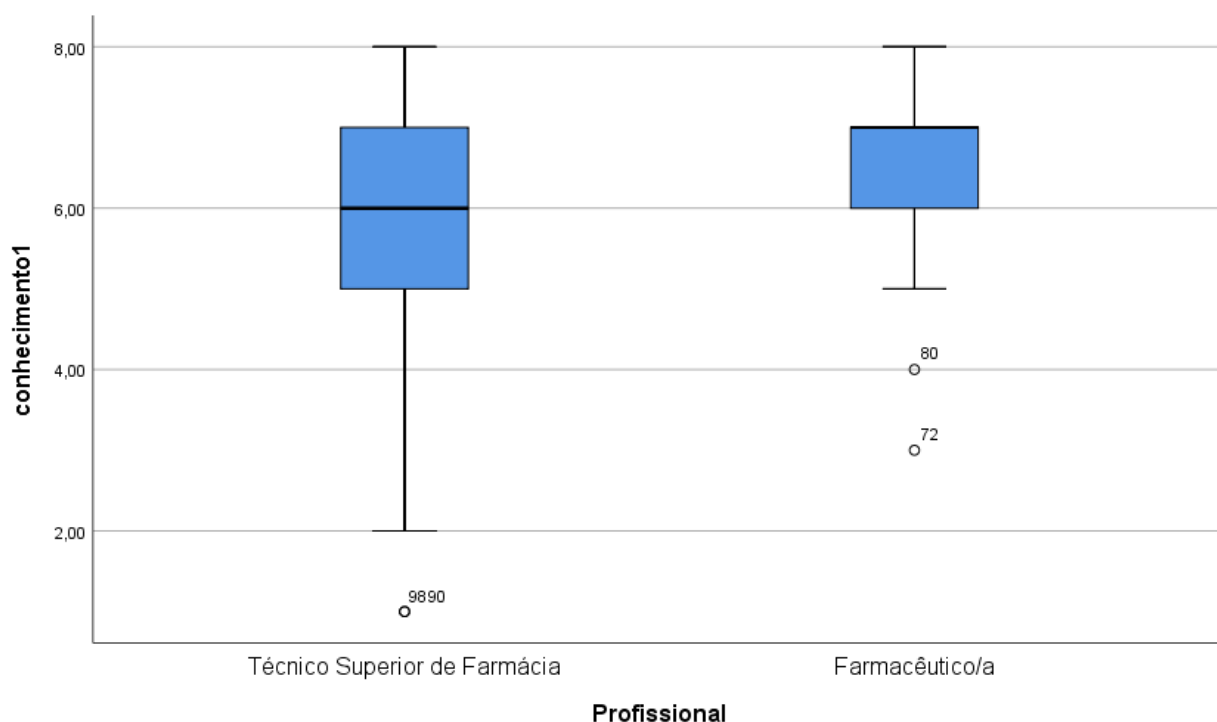
**Quadro 1 - Correlação do Conhecimento com o Género**

Quanto à comparação do conhecimento e as habilitações literárias e usando da mesma forma o Teste Mann-Whitney verificou-se que no conhecimento também não existem diferenças estatisticamente significativas, entre os profissionais com grau de licenciatura *versus* grau de mestre como se demonstra ( $p= 0,3$ ) (Quadro 2).



**Quadro 2** - Correlação do Conhecimento com Habilitações

Continuando a comparar as variáveis e igualmente o através da aplicação do Teste Mann-Whitney verificou-se que no conhecimento também não existem diferenças estatisticamente significativas, entre as classes profissionais Técnicos Superiores de Farmácia e Farmacêuticos, sendo ( $p= 0,204$ ) (Quadro 3).



**Quadro 3-** *Correlação do Conhecimento com as classes profissionais*

Na relação do cruzamento entre o género e a pergunta: “sabe como são produzidos dos Biossimilares?” associando uma tabela *Crosstab* e utilizando testes Qui- Quadrado de Pearson resultou no  $p = 0,041$  (Quadro 4). Verificou-se não existirem igualmente diferenças estatísticas significativas.

Género		Sabe como são produzidos os MB?		Total
		Não	Sim	
Masculino	N	2	19	21
	%	9,5%	90,5%	100,0%
Feminino	N	26	56	82
	%	31,7%	68,3%	100,0%
Total	N	28	75	103
	%	27,2%	72,8%	100,0%

**Quadro 4 –** *Correlação Género com “Sabe como são produzidos os MB?”*

Seguindo o mesmo processo fazendo cruzamentos dos vários profissionais com as perguntas mais pertinentes pode-se verificar aplicando sempre o teste Qui-Quadrado Pearson não conseguimos diferenças estatisticamente significativas tendo recolhido valores (Quadro 5).



	Perguntas	p
<b>GÉNERO</b>	“Sabe como são produzidos dos Biossimilares?”	0,041
	“Os MB são mais susceptíveis de causar RA do que os MR?”	0,087
	“Os MB são tomados da mesma maneira que os MR?”	0,057
	“A troca de um MR por um MB ou vice-versa é segura?”	0,605
	“Considera importante a prescrição de MB?”	0,239
	“O que aumentaria o uso de MB?”	0,326

**Quadro 5 – Relação do Género com o Conhecimento**

Ao colocarmos no cruzamento as mesmas perguntas mas substituindo o Género pelas classes profissionais resultou (quadros 5 e 6)

	Perguntas	p
<b>PROFISSIONAIS</b>	“Sabe como são produzidos dos Biossimilares?”	0,665
	“Os MB são mais susceptíveis de causar RA do que os MR?”	0,181
	“Os MB são tomados da mesma maneira que os MR?”	0,341
	“A troca de um MR por um MB ou vice-versa é segura?”	0,492
	“Considera importante a prescrição de MB?”	0,726
	“O que aumentaria o uso de MB?”	0,231

**Quadro 6 – Correlação dos Profissionais com o conhecimento**

## Conclusão

Na caracterização sociodemográfica da população em estudo, a esmagadora maioria dos indivíduos da nossa amostra (95,2%) estão empregados e a trabalhar e apenas 4,8% encontravam-se, no momento, desempregados. Relativamente às habilitações literárias maioritariamente (58,1%) têm o grau de licenciatura, seguido do grau de mestre (41%).

A maioria das perguntas do nosso estudo foram relacionadas com o processo de fabrico, segurança, regras de substituição e as regras internacionais de prescrição dos medicamentos Biossimilares. No entanto verificou-se que o conhecimento médio dos homens é superior ao das mulheres, havendo maior quantidade de profissionais com o grau de licenciatura em relação ao grau de mestre no conhecimento e na identificação dos medicamentos Biossimilares foi também mais evidente nos profissionais com o grau de Mestre. Embora não se tenha diferenciado na amostra se haveria uma significância estatística.

Tal como no estudo de 2017 feito em França, por Morgane Beck, Bruno Michel, Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret, Dominique Levêque, Christelle Sordet, Jean Sibilia & Michel Velten tinha como objetivo o seguinte:

- 1) Extrair uma visão abrangente do conhecimento, experiência e opiniões de farmacêuticos comunitários e farmacêuticos hospitalares sobre medicamentos biossimilares na França.
- 2) Identificar os problemas e soluções percebidos para promover sua prescrição (18). Indicou que eles não estavam familiarizados com os biossimilares. Metade dos farmacêuticos comunitários declararam que não estavam de todo informados sobre os medicamentos biossimilares, em comparação com os farmacêuticos hospitalares (18).

Num estudo recente mostrou que os profissionais de saúde do Reino Unido, Mohammed Ibrahim Aladul, Raymond William Fitzpatrick, Stephen Robert Chapman, tinham um bom conhecimento dos biossimilares e estavam satisfeitos em iniciá-los.

Para obter um melhor conhecimento da segurança e eficácia dos biossimilares, os dados do mundo real devem ser recolhidos em estudos clínicos de eficácia e segurança pós-comercialização (incluindo aqueles que avaliam *endpoints* específicos, regimes terapêuticos e população de pacientes) devem ser planeados (19).

Num outro estudo recente publicado em abril de 2019, Laurence Greene, PhD; Rubina M. Singh, PharmD, BCPS; Mary Jo Carden, RPh, JD; Caroline O. Pardo, PhD, CHCP, FACEHP; and Gary R. Lichtenstein, MD, concluíram: “Houve considerável variação nas preferências, políticas e práticas relacionadas à adoção de biossimilares entre as organizações de trabalho dos entrevistados. As respostas a vários itens da pesquisa refletiram atitudes positivas sobre a segurança e a eficácia dos biossimilares; Por exemplo, 84% concordaram ou concordaram

fortemente que os biossimilares aprovados pela FDA são seguros e eficazes para pacientes que mudam de um biológico de referência (7).

Numa revisão realizada e publicada em janeiro 2019 leva-nos ao conhecimento, que revisão sistemática que foi projetada para avaliar a compreensão, percepção e prescrição de medicamentos biossimilares pelo profissional de saúde até 2017. A maioria dos estudos revisados foi realizada fora dos Estados Unidos (85%) e pesquisados principalmente por gastroenterologistas, reumatologistas, e médicos especializados que rotineiramente prescreviam biossimilares na prática clínica. No entanto, esta revisão também incluiu farmacêuticos, apenas 4 estudos avaliaram as perspectivas dos farmacêuticos (19).

Na vizinha Alemanha, os biossimilares constituíam aproximadamente 13% das terapias biológicas prescritas pelos gastroenterologistas e aproximadamente 10% das terapias biológicas prescritas pelos reumatologistas, demonstrando limitada captação biossimilar. Em comparação, 72% dos reumatologistas relataram prescrever infliximab biossimilar a pelo menos um paciente. Em conclusão deste estudo levado a cabo podemos concluir que quanto ao conhecimento dos indivíduos da nossa amostra acerca dos medicamentos biossimilares, se constata que a maioria conhece ou já ouviu falar em medicamentos Biossimilares e apenas uma pequena minoria ainda não tinha lidado com estes medicamentos.

Em resumo 98,1% conhecimento dos indivíduos da nossa amostra, acerca dos medicamentos biossimilares, conhece ou já ouviu falar em medicamentos Biossimilares apenas 1,9% não tinha conhecimento ou ouvido falar em medicamentos biossimilares, 71,4% sabem como são produzidos estes medicamentos biossimilares em quanto que 26,7% não têm qualquer conhecimento. Quanto ao conhecimento efetivo da descrição dos medicamentos biossimilares, verificou-se que 70,5% sabe que um medicamento biossimilar é uma cópia semelhante a um medicamento biológico 79,2% não considera os medicamentos biossimilares serem mais suscetíveis de causar reações adversas do que os medicamentos de referência, assim como 66,7% dos inquiridos respondeu que se pode tomar um medicamento biossimilar exatamente da mesma forma que o medicamento de referência, seguido por 72,4% considera que a troca de um medicamento de referência por um medicamento biossimilar e vice-versa é segura.

Conclui-se então que o objetivo do nosso estudo foi satisfeito.

Como perspectivas futuras e de acordo com os resultados obtidos neste trabalho e respetivas conclusões apresentadas, sugerimos o seguinte: a) Para o futuro fazer uma recolha maior do leque de inquiridos, nomeadamente a outros profissionais de saúde; b) Estratégias de formação sobre a regulamentação destes medicamentos biossimilares.

## Referências bibliográficas

1. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2013;13(7):1039–47. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2013.783560>
2. Dos Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines - Review. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):45–60.
3. Daller J, Daller JR. Biosimilars: A Consideration of the Regulations in the United States and European Union. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.013>
4. Hsiao-Hui Tsou, Wan-Jung Chang W-SH, Lai and Y-H. A CONSISTENCY APPROACH FOR EVALUATION OF BIOSIMILAR PRODUCTS. *J Biopharm Stat* 23 1054–1066,. 2013;
5. Mahler S, Gray P. Biologics and the emergence of biosimilars: Innovation driving global opportunity. *J Chem Technol Biotechnol*. 2011;86(7):893–4.
6. Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015;44(6):S9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.005>
7. Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR, Care JM, et al. Strategies for Overcoming Barriers to Adopting Biosimilars. 2019;25.
8. Agency EM. Biosimilars in the EU. 2017. p. 1–38.
9. De Castro NML, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Manges-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G, et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180–3.
10. European Medicines Agency. Human Regulatory Biosimilar medicines [Internet]. EMA. Available from: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)
11. EMA. European Medicines Agency [Internet]. p. Human Regulatory, Biosimilar medicines. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
12. Tsuruta LR, Lopes dos Santos M, Moro AM. Biosimilars advancements: Moving on to the future. *Biotechnol Prog*. 2015;31(5):1139–49.
13. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Biosimilar medicines: marketing authorisation [Internet]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation)
14. Li EC, Abbas R, Jacobs IA, Yin D. Considerations in the early development of biosimilar products. *Drug Discov Today* [Internet]. 2015;20(S2):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.12.017>
15. Comissão Europeia. O que Precisa de Saber sobre Medicamentos Biossimilares. In: Documento Informativo de Consenso, editor. 2013.
16. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: Result of a UK web-

- based survey. *BMJ Open*. 2017;7(6):1–8.
17. Azevedo, Valderilio Feijó; Felipe LRMDM. Opinião de uma amostra de reumatologistas brasileiros sobre biossimilares © 2011. *Rev Bras Reumatol*, Elsevier Editora Ltda. 2011;51(27):667–71.
  18. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *MAbs* [Internet]. 2017;9(2):383–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2016.1267087>
  19. Leonard E, Wascovich M, Oskoue S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;25(1):102–12.
  20. Scavone C, Rafaniello C, Berrino L, Rossi F, Capuano A. Strengths, weaknesses and future challenges of biosimilars' development. An opinion on how to improve the knowledge and use of biosimilars in clinical practice. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;126:138–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.002>
  21. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83–91.
  22. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clin Outcomes Res*. 2011;3(1):29–36.
  23. Kjellstrom RBRBT. *Epidemiologia Básica*. Escola Nacional de Saúde Pública, editor. Lisboa; 1993. 35, 36 p.
  24. Gonçalves J. *Medicamentos Biossimilares o estado da arte*. Gonçalves J, editor. Lidel; 2018.
  25. Oxford academic. *European Journal of Public Health*. *Eur J Public Health*. 2019;Volume 29(Supplement\_1).

## Publicações

➤ Comunicação em forma de poster:

1. **Knowledge, Behaviours and Attitudes of Pharmacy Professionals regarding Biosimilar Medications.** P Antunes,<sup>1)</sup> A Fonseca<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Polytechnic Institute of Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Pharmacy, Portugal

**ANNUAL MEETING 2019 | 5-6 ABRIL (25)**

## Anexos

## **Garantia de Confidencialidade e Consentimento Informado**

O desenvolvimento deste trabalho terá em conta o cumprimento das questões morais e éticas. Neste estudo iremos garantir os princípios de anonimato e confidencialidade de todas as respostas obtidas.

Os dados obtidos são de natureza confidencial e destinam-se estritamente para fins académicos e de publicação dos resultados e a sua interpretação na comunidade científica.

Os inquiridos serão sempre esclarecidos dos objectivos do estudo bem como garantiremos o respetivo consentimento informado.



# Consentimento Informado

---

**ID: Paula Ester Pires Antunes**

Mestrado em Farmácia | Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Instituto Politécnico de Coimbra, ESTeSC – Coimbra Health School, Farmácia,  
Portugal

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial  
(Helsínquia 1964: Tóquio 1975:Veneza 1983: Hong Kong 1989: Somerset West 1996,  
Edimburgo 2000, Seul Outubro 2009)

### 1. Informação

Está a ser convidado a participar num projeto de investigação em curso online

Para decidir se deseja, ou não, participar neste estudo, deverá compreender os objetivos do estudo, riscos e benefícios que podem advir da realização do estudo.

**Título do Projeto:** Conhecimentos, Comportamentos e atitudes dos  
Profissionais de Farmácia em relação a medicamentos Biossimilares

**Investigador Responsável:** Paula Ester Silveira Pires Antunes

Vimos solicitar a sua participação num estudo, cujo objetivo é verificar em que medida os profissionais de Farmácia se comportam e que conhecimentos têm perante os medicamentos Biossimilares e que atitudes relacionam entre si.

A sua participação neste estudo será através do preenchimento de um questionário, online por isso, não comporta qualquer risco, nem afetará o seu acompanhamento médico normal.

O desenvolvimento do estudo poderá permitir um maior conhecimento sobre a temática referida, que é, ainda, pouco explorada em Portugal. Nesta perspetiva, o estudo poderá trazer algum benefício para os profissionais, principalmente na gestão do seu próprio comportamento.

## **2. Confidencialidade**

Para a realização do estudo não necessitamos de ter acesso à sua identificação. Deste modo, garantimos a total confidencialidade e privacidade das informações recolhidas nos questionários. Os resultados obtidos poderão ser publicados em revistas científicas, mas sem qualquer dado pessoal dos participantes.

## **3. Consentimento**

A participação neste estudo é totalmente voluntária, assegurando-se o direito de não participar ou de se retirar do estudo, a qualquer momento, sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para o seu atendimento na Farmácia.

Se tem alguma dúvida, não hesite em expô-la ao investigador. Se concordar em participar, pedimos-lhe que assine a folha de consentimento em anexo (a sua assinatura não afeta os seus direitos legais).

## Questionário On-Line

### **Conhecimento, Comportamentos e Atitudes dos Profissionais de Farmácia em relação aos medicamentos Biossimilares.**

#### **I. Caracterização Socio-demográfica**

##### **Sexo**

Masculino

Feminino

##### **Estado civil**

Casado(a)/União de facto

Solteiro/a

Viúvo/a

Separado(a)/divorciado(a)

##### **Habilitações académicas**

Licenciado/a

Mestre

Doutorado/a

##### **Situação profissional (actual)**

Empregado/a

Desempregado/a

Reformado/a

##### **Tipo de Profissional**

Técnico Superior de Farmácia

Farmacêutico/a

Docentes

#### **II. Perfil de conhecimento**

##### **Conhece ou já ouviu falar em medicamentos Biossimilares?**

Sim

Não

Se a sua resposta for Não, finalizou o seu inquérito, Agradecemos a sua participação

### **III. Perfil de conhecimento**

#### **1- Sabe como são produzidos os Medicamentos Biossimilares?**

Sim

Não

#### **2- Qual a frase que descreve melhor o que entende ser um biossimilar?**

Uma cópia semelhante de um medicamento biológico

Um medicamento biológico genérico

Uma cópia falsificada de um medicamento biológico

Um novo medicamento biológico

Já ouvi falar de biossimilares, mas não sei o que são

Eu nunca ouvi falar de biossimilares

#### **3- Os medicamentos biossimilares são mais susceptíveis de causar reacções adversas do que os medicamentos de referência?**

Sim

Não

Talvez

#### **4- Posso tomar um medicamento biossimilar exactamente da mesma forma que o medicamento de referência?**

Sim

Não

Não tenho conhecimento

#### **5- Na sua opinião qual é o requisito necessário para autorização no mercado dos medicamentos biossimilares?**

Dados químicos, farmacêuticos e biológicos, acompanhados com relatórios de material usado do medicamento a introduzir

Dados químicos, farmacêuticos e biológicos só para o resumo de qualidade do medicamento a introduzir.

Dados químicos, farmacêuticos, biológicos assim como dados não clínicos e clínicos e ainda fornecer relatórios e sínteses descritivas do medicamento a introduzir.

Não tenho opinião

**6- No seu local de trabalho lida habitualmente com medicamentos biossimilares?**

Sim

Não

Talvez

Não tenho conhecimento

**7- Dos Vários medicamentos descritos quais considera que existem no mercado medicamentos biossimilares.**

insulina actrapid	baxilisimab
Infliximab	folitropina alfa
interferon beta 1 b	darbopoietina
insulina glargina	filgastrim
eternacet	epoietina

**8- A troca de um medicamento de referência por um medicamento biossimilar (e vice-versa) é segura?**

Sim

Não

Não tenho conhecimento

**9- Considera importante a prescrição de medicamentos biossimilares?**

Nada Importante

Moderadamente importante

Um pouco importante

Extremamente importante

Não tenho opinião

**10- Na sua opinião, o que aumentaria a probabilidade do uso de medicamentos biossimilares?**

Orientações de Guidelines ou de outra entidade respeitável

Orientação de política local, como a inclusão no formulário

Potencial redução de custos para Farmácia/ Hospital

Maior aceitação por parte do doente

Dados de custo-efetividade robustos de biossimilares versus medicamentos biológicos de marca

Estudos robustos de farmacovigilância em biossimilares

**Terminou, o meu Bem-haja por favor submeta**

